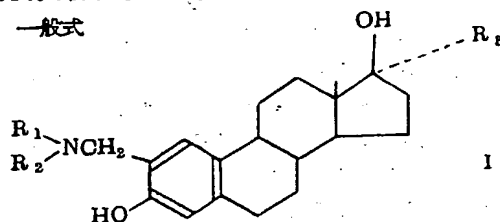


2-アルコキシメチル-エストラジオール誘導体の製法

特 願 昭 38-11189  
出 願 日 昭 38. 3. 2  
発 明 者 金子秀彦  
箕面市新稲 5 5 6  
同 橋本昌久  
豊中市刀根山 4 の 6 5  
同 川瀬勝功  
大阪市都島区東野田町 3 の 4 5  
出 願 人 大日本製薬株式会社  
大阪市東区道修町 3 の 2 5  
代 表 者 官武徳次郎  
代 理 人 弁理士 小島一晃

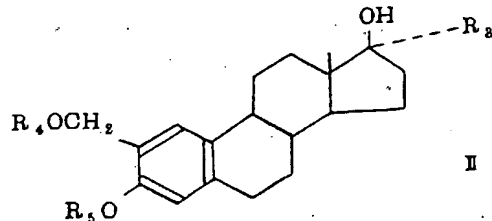
発明の詳細な説明

一般式



(式中、 $R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ低級アルキル基を示し、窒素原子と共に異項環基を形成する場合も含む。 $R_3$  は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる 2-N-ジ置換アミノメチル-エストラジオール誘導体をアルキルハライドと処理して第四級塩となし、次いで苛性アルカリの存在下アルコール類と反応せしめて 2-アルコキシメチル-エストラジオール類となし、必要に応じてジアルキル硫酸またはアルキルハライドとアルカリの存在下反応せしめることよりなる一般式



(式中、 $R_3$  は前掲に同じものを示し、 $R_4$  は低級アルキル基またはアラルキル基を示し、 $R_5$  は低級アルキル基または、水素原子を示す。)

で表わされる 2-アルコキシメチル-エストラジオール誘導体の製法に係わる。

本発明の出発物質である前記式 I で示される 2-N-ジ置換アミノメチル-エストラジオール誘導体は新規物質であつて、エストラジオールまたは、17 $\alpha$ -アルキル-エストラジオールのマンニツヒ反応によつて、製造することができる。即ち、本マンニツヒ反応の条件としては、アルコール等の極性溶媒中で、ホルマリンまたは、パラホルムアルデヒドと第二級アミンと加熱する方法である。また、別法として、2-ジメチルアミノメチル-エストロンのグリニヤール反応によつても製造することができる。

本発明方法を実施するには、前記式 I で示される 2-N-ジ置換アミノメチル-エストラジオール誘導体を等モルの低級アルキルハライドとアセトン、エーテルのごとき極性溶媒中または少量の無水炭酸アルカリの存在下に室温に放置するか、要すれば加熱還流することにより対応する四級塩が得られる。この四級塩を低級アルキルまたは、アラルキルからなるアルコール類、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ベンジルアルコールの大過剰に溶解し、四級塩に対して同量以上の苛性アルカリと共に加熱するか、必要ならば適当量の水の存在下に加熱することによつて、アルコリス化を受け収量良く目的の 2-アルコキシメチル-エストラジオール類に転換される。

次いで、必要に応じて 3-アルキルエーテルにするには、前記のごとくして得た 2-アルコキシメチル-エストラジオール類にフェノール性水酸基のアルキル化剤、すなわちジアルキル硫酸または、アルキルハライドをアルカリの存在下、通常のアルキル化の条件で反応せしめることによつて、目的の 2-アルコキシメチル-エストラジオール-3-アルキルエーテル類を得ることができる。

本発明によつて得られる化合物はいずれも新規物質であり、血中コレステロール低下作用を有し、しかも望ましくない副作用である卵胞ホルモン作用は、極めて弱く、医薬として価値ある物質である。

BEST AVAILABLE COPY

(2)

特公 昭42-928

次に本発明の参考例および実施例を挙げて説明する。

## 参考例 1

2-ジメチルアミノメチルエストラジオールの製法。

エストラジオール 3 g を N, N, N', N', -テトラメチルジアミノメタン 2.2 ml、エタノール 60 ml およびベンゼン 30 ml の混液に加え、これにパラホルムアルデヒド 0.3 g を加え、17 時間加熱還流する。次いで、減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルで抽出、エーテル溶液を 10% 塩酸で抽出し、塩基を水層に転溶させ、水溶液をアンモニアアルカリ性となし、再びエーテルで抽出し、エーテル層を芒硝で乾燥後、濃縮して、油状残渣 3 g を得る。シリカゲルでクロマトグラフィーを行い、ベンゼンで溶出する部分をエーテルから再結晶して融点 154~156℃ を目的物 2.6 g を得る。 $[\alpha]_D^{20} + 82.6^\circ$  (0.25% クロロホルム)

元素分析値:  $C_{21}H_{31}O_2N_2$

計算値: C76.55 H9.48 N4.25

実験値: C76.68 H9.43 N3.95

## 参考例 2

2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法

17 $\alpha$ -メチルエストラジオール 1 g を N, N, N', N', -テトラメチルジアミノエタン 0.7 g、エタノール 30 ml、ベンゼン 30 ml およびパラホルムアルデヒド 0.1 g とより前記参考例 1 と全く同様に反応を行い、反応後の抽出溶媒として、ベンゼンを用い、次いで希塩酸でベンゼン層の塩基分を水層に転溶せしめ、水溶液をアンモニアアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出、クロロホルム層を水洗、乾燥後、濃縮して得られた油状物をメタノールより再結晶して融点 172~175℃ を示す目的物の針状晶 0.4 g を得る。 $[\alpha]_D^{25} + 57^\circ$  (1.1% クロロホルム)

元素分析値:  $C_{22}H_{32}O_2N_2$

計算値: C76.92 H9.68 N4.08

実験値: C77.21 H9.51 H3.89

## 参考例 3

2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法。

金属マグネシウム 1 g、沃度メチル 6 g および無水エーテル 40 ml より製したグリニヤール試薬溶液に 2-ジメチルアミノメチルエストロン 5 g の無水ベンゼン溶液 125 ml を攪拌下に滴下し、

後アンモニアアルカリ性となして、クロロホルムで抽出する。有機溶媒層を分液し、水洗、芒硝で乾燥後濃縮する。残留物をメタノールより再結晶すると融点 172~175℃ を示す目的物 4.1 g を得る。 $[\alpha]_D^{25} + 57^\circ$  (1.1% クロロホルム)

## 実施例 1

2-メトキシメチルエストラジオールおよび 2-メトキシメチルエストラジオール-3-メチルエーテルの製法

a 2-ジメチルアミノメチルエストラジオールメトアイオダイドの製法

2-ジメチルアミノメチルエストラジオール 380 ㏾ を無水エーテル 50 ml に溶解し、沃度メチル 5 ml を加えて一夜放置し析出する結晶を濾取し、エーテルで洗浄後アセトンより再結晶して融点 212~215℃ (分解) を示す目的物 420 ㏾ を得る。

元素分析値:  $C_{22}H_{34}NI$

計算値: C56.05 H7.21 I26.92

実験値: C55.94 H7.32 I27.11

b 2-メトキシメチルエストラジオールの製法

実施例 1 の a のごとくして得た 2-ジメチルアミノメチルエストラジオールメトアイオダイド 250 ㏾ および苛性カリ 500 ㏾ をメタノール 10 ml に溶解し、3 時間還流する。次いで、メタノールを留去し、残渣を水で希釈し、塩酸で液を酸性にした後エーテルで抽出する。エーテル層を水洗、乾燥後エーテルを留去すると粗結晶 140 ㏾ を得る。エタノールより再結晶して融点 181~183℃ を示す目的物のブリズム晶を得る。 $[\alpha]_D^{27} + 93.4^\circ$  (1.07% クロロホルム)。

元素分析値:  $C_{20}H_{28}O_2$

計算値: C75.91 H8.92

実験値: C75.92 H8.88

c 2-メトキシメチルエストラジオール-3-メチルエーテルの製法

実施例 1 の b のごとくして得た 2-メトキシメチルエストラジオール 200 ㏾ を苛性ソーダ 200 ㏾ と共にメタノール 20 ml に溶解する。この溶液に室温で攪拌下ジメチル硫酸 1.2 g のメタノール溶液を滴下し、滴下終了後攪拌下に一夜放置し、次いでメタノールを留去し、残渣を水で希釈後アンモニアアルカリ性となし、エーテルで抽出する。エーテル抽出液を芒硝で乾燥後濃縮し、残渣を n-ヘキサンより再結晶して融点 92~93℃ を示す目的物 185 ㏾ を得る。

る。 $[\alpha]_D^{20} + 75^\circ$  (0.98% ジオキサン)

元素分析値:  $C_{21}H_{30}O_8$

計算値:  $C76.32H9.15$

実験値:  $C76.19H9.26$

## 実施例 2

2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールおよび2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール-3-メチルエーテルの製法

a 2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールメトアイオダイドの製法

2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール700 $\mu$ gを無水エーテル70 $\mu$ lに溶解し、沃度メチル10 $\mu$ lを加え、一昼夜放置後析出物を濾取し、アセトンより再結晶すると融点217~219 $^\circ$ Cを示す目的物850 $\mu$ gを得る。

元素分析値:  $C_{28}H_{38}O_2N_2$

計算値:  $C56.90H7.48I26.14$

実験値:  $C56.71H7.54I25.91$

b 2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法

実施例2のaのごとくして得たる2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールメトアイオダイド1 $\mu$ gを苛性カリ2 $\mu$ gと共にメタノール20 $\mu$ lに溶解し、3時間還流する。反応液を濃縮し、水で希釈後塩酸酸性となし、エーテルで抽出する。エーテル抽出液より得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、10%エーテル-ベンゼンより溶出する部分をメタノールより再結晶すると融点157~158 $^\circ$ Cを示す目的物460 $\mu$ gを得る。

$[\alpha]_D^{20} + 53^\circ$  (1.02% クロロホルム)

元素分析値:  $C_{21}H_{30}O_8$

計算値:  $C76.32H9.15OH309.39$

実験値:  $C76.00H8.87CH309.27$

c 2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール-3-メチルエーテル

実施例2のbのごとくして得たる2-メトキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオール1.0 $\mu$ gを実施例1のcの方法と同様にジメチル硫酸で処理して、融点131~133 $^\circ$ Cを示す目的物720 $\mu$ gを得る。 $[\alpha]_D^{20} + 49^\circ$  (1.03% ジオキサン)。

元素分析値:  $C_{22}H_{32}O_8$

計算値:  $C76.70H9.36$

実験値:  $C76.40H9.11$

## 実施例 3

2-ベンジルオキシメチルエストラジオールの製法

実施例1のaのごとくして得た2-ジメチルアミノメチルエストラジオールメトアイオダイド1 $\mu$ gをベンジルアルコール20 $\mu$ lに溶解し、20%苛性カリ8 $\mu$ lとベンジルアルコール20 $\mu$ lの混液を加えて、5時間水浴上に加熱する。希塩酸中に反応液を加えて、エーテルで抽出する。エーテルを留去後、残留液を水蒸気蒸留して、ベンジルアルコールを留去し、残留物をベンゼンで、抽出し、ベンゼン溶液を乾燥後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、3%エーテル-ベンゼンで溶出する部分をベンゼンより再結晶して融点177~179 $^\circ$ Cを示す目的物430 $\mu$ gを得る。 $[\alpha]_D^{20} + 64.8^\circ$  (0.88% クロロホルム)。

元素分析値:  $C_{26}H_{32}O_8$

計算値:  $C79.55H8.22$

実験値:  $C79.54H8.40$

## 実施例 4

2-ベンジルオキシメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールの製法

実施例2のaのごとくして得た2-ジメチルアミノメチル-17 $\alpha$ -メチルエストラジオールメトアイオダイド500 $\mu$ g、20%苛性カリ水溶液5 $\mu$ lおよびベンジルアルコール20 $\mu$ lとより実施例3の方法と同様に処理し、得られた粗結晶をシリカゲルクロマトグラフィーをおこない、10%エーテル-ベンゼンで溶出される部分をメタノールより再結晶して融点146~149 $^\circ$ Cを示す目的物140 $\mu$ gを得る。 $[\alpha]_D^{20} + 52^\circ$  (0.5% クロロホルム)。

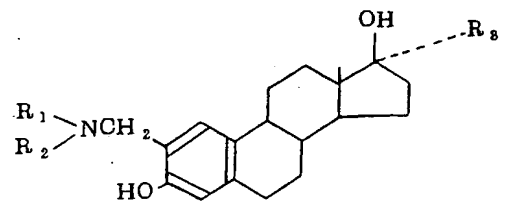
元素分析値:  $C_{27}H_{34}O_8$

計算値:  $C79.76H8.43$

実験値:  $C79.76H8.22$

## 特許請求の範囲

### 1 一般式



(式中、 $R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ低級アルキル基を示し、窒素原子と共に異項環を形成する場合も含む。 $R_8$  は水素原子または低級アルキル基を

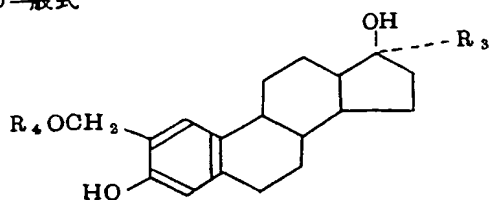
ABLE COPY

(4)

特公 昭42-928

示す。)

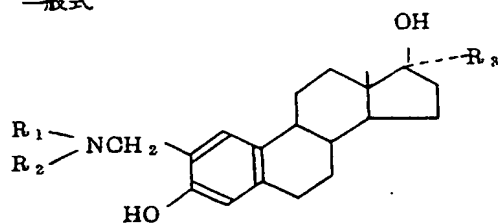
で表わされる2-N-ジ置換アミノメチルエステルジオール誘導体をアルキルハライドと処理して第四級塩となし、次いで苛性アルカリの存在下アルコール類と反応せしめることを特徴とする次の一般式



(式中、 $R_8$ は前掲に同じものを示し、 $R_4$ は低級アルキル基またはアラルキル基を示す。)

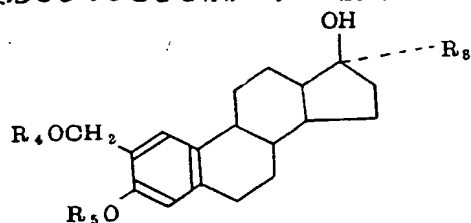
で表わされる2-アルコキシメチルエステルジオール誘導体の製法。

## 2 一般式



(式中、 $R_1$ および $R_8$ はそれぞれ低級アルキル基を示し、窒素原子と共に異項環を形成する場合も含む。 $R_8$ は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる2-N-ジ置換アミノメチルエステルジオール誘導体をアルキルハライドと処理して第四級塩となし、次いで、苛性アルカリの存在下アルコール類と反応せしめて2-アルコキシメチルエステルジオール類となし、これにジアルキル硫酸またはアルキルハライドとアルカリの存在下反応せしめることを特徴とする一般式



(式中、 $R_8$ は前掲に同じものを示し、 $R_4$ は低級アルキル基またはアラルキル基を示し、 $R_5$ は低級アルキル基を示す。)

で表わされる2-アルコキシメチルエステルジオール誘導体の製法。